



Estratto dalla " Rivista di Patologia nervosa e mentale "

Anno XIX, fasc. 6

Clinica per le malattie nervose e mentali della R. Università di Siena,
diretta dal prof. O. Fragnito

Contributo all'anatomia patologica della corea di Huntington

(Con la tav. XI).

Per il dott. **Serafino D'Antona**, Assistente



FIRENZE
TIPOGRAFIA GALILEIANA

64 - Via San Zanobi - 64

1914

Estratto dalla " Rivista di Patologia nervosa e mentale "

Anno XIX, fasc. 6

Clinica per le malattie nervose e mentali della R. Università di Siena,
diretta dal prof. O. Fragnito

Contributo all'anatomia patologica

della corea di Huntington

• (Con la tav. XI).

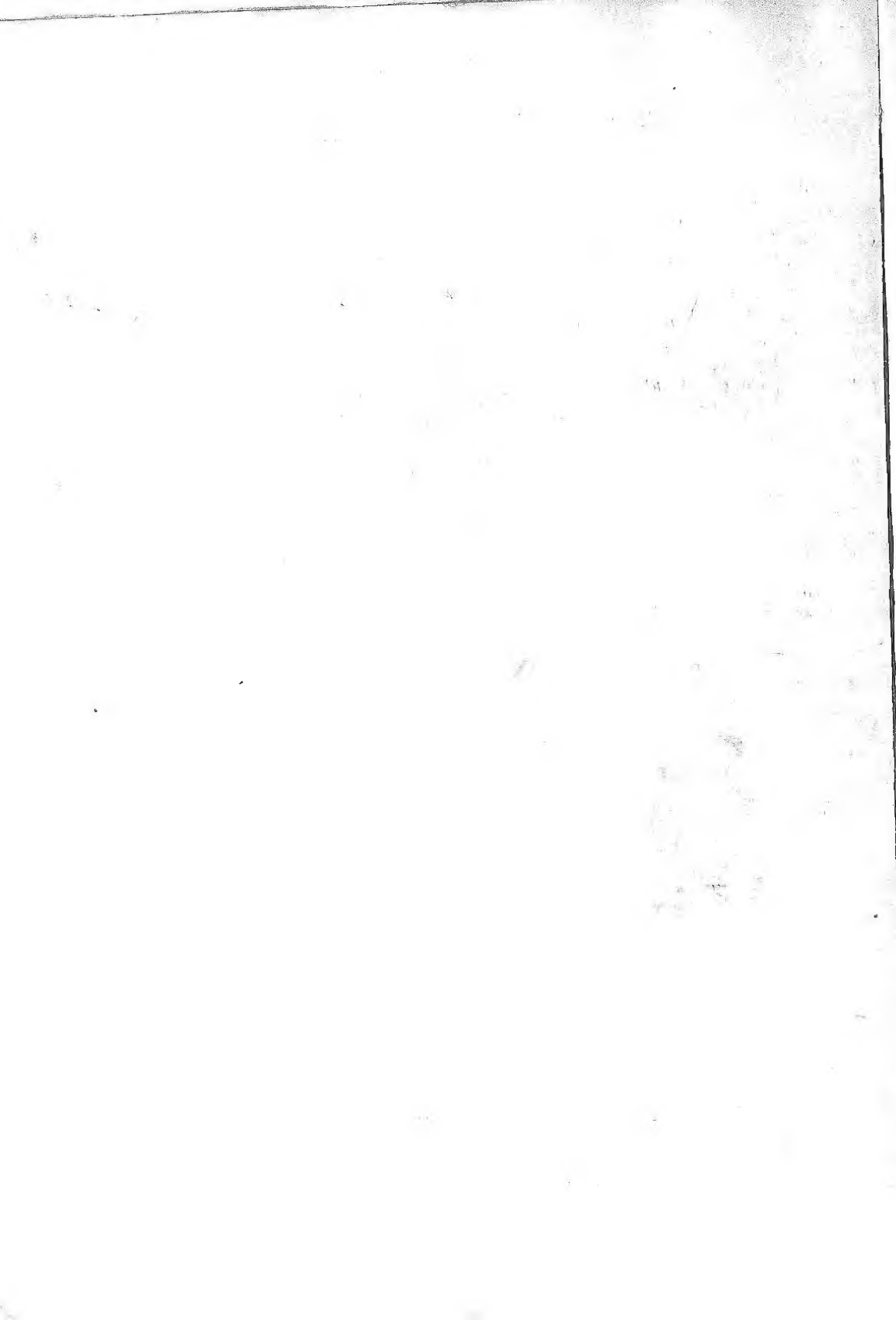
Per il dott. **Serafino D'Antona**, Assistente



FIRENZE
TIPOGRAFIA GALILEIANA

64 - Via San Zanobi - 64

1914



L'entità nosologica della corea di Huntington, per tanto tempo discussa, sembra oggi definitivamente riconosciuta presso la maggior parte dei clinici. Contro l'opinione primitivamente sostenuta da Charcot, da Jolly e dai loro allievi, secondo la quale la corea di Huntington veniva considerata come una varietà della corea di Sydenham, si è venuto gradatamente affermando il concetto che la corea di Huntington per il suo carattere ereditario, per l'insorgenza abituale nell'età adulta, per il decorso eminentemente cronico e progressivo, per i gravi disturbi psichici che costantemente l'accompagnano, rappresenta una forma clinica a sè, la quale, con la corea di Sydenham, non ha di comune che il sintoma dei movimenti coreici.

Ma se il quadro clinico della corea di Huntington può ritenersi ormai fissato in maniera stabile nelle sue linee generali, altrettanto non può dirsi per quel che riguarda il quadro anatomico, che forma il substrato della malattia.

Gli Autori sono concordi nell'additare la corteccia cerebrale e, specialmente gli osservatori più recenti, i nuclei della base come sede delle lesioni: ma la natura delle lesioni, il loro punto di partenza e la loro evoluzione sono tuttora vivacemente discussi.

Le opinioni oggi dominanti possono raggrupparsi in due categorie: da una parte sono coloro i quali sostengono che l'essenza della malattia sia rappresentata da un processo, diffuso o a focolai disseminati, di encefalite o di meningo-encefalite, con notevole compartecipazione dell'apparato vascolare, il quale anzi, secondo alcuni, costituirebbe il punto di partenza dei fenomeni morbosi; dall'altra sono quelli i quali vedono l'essenziale della malattia in un processo non infiammatorio, sì bene degenerativo, che colpisce primitivamente l'elemento ectodermico e che i più ritengono dovuto a un'anomalia dello sviluppo trasmissibile ereditariamente; le lesioni del tessuto mesodermico mancano, o, quando sono presenti, debbono considerarsi come concomitanze morbose, che non hanno rapporto causale con il processo fondamentale.

Benché le osservazioni pubblicate in sostegno dell'uno e dell'altro modo di vedere siano ormai abbastanza numerose, pure dal loro insieme non risulta ancora quale delle due interpretazioni sia da ritenersi per più vicina al vero: stando quindi le incertezze che ancora regnano sull'argomento, credo non privo di interesse riferire quanto abbiamo riscontrato in un caso capitato alla nostra osservazione.

* *

P. Vincenzo, di anni 70, da Castellazzara (Grosseto). Il nonno paterno, il padre e il fratello maggiore soffrirono di moti coreici e tremore. Non si hanno notizie sull'infanzia del paziente: a quattordici anni fu assunto al lavoro in una miniera di mercurio: a quindici comparvero i primi segni di irrequietezza a carico degli arti superiori, che si aggravarono verso i venti anni, quando fu posto al « fuoco ». Potè fare il soldato per circa dieci mesi: congedato, tornò alla miniera dove rimase fino a quarantasette anni. Uscito dalla miniera divenne seguace di Davide Lazzaretti e in seguito andò in giro, dicendosi mandato dal Santo Davide « a predicare il suo nome ». Tornò quindi al suo paese, dove rimase fino agli ultimi tempi occupato nel lavoro dei campi.

Ha avuto sei figli dei quali sono viventi tre: uno di questi è ricoverato nel manicomio di Siena, affetto da demenza precoce: fino al momento attuale (conta 32 anni) non presenta disturbi motori.

In seguito ai disturbi psichici comparsi negli ultimi anni della sua vita, il paziente fu inviato al manicomio provinciale di Siena.

Ecco quanto risultò all'esame del paziente, al momento dell'ingresso.

È un vecchio, notevolmente deperito, nel più completo disordine. Porta capelli e barba prolissi; è sudicio. Il fatto che colpisce principalmente è rappresentato dallo stato di continua agitazione in cui si trovano tutti i gruppi muscolari del paziente, sia del viso, che degli arti e del tronco. Con i muscoli mimici il paziente compie le

smorfie più svariate: corruga la fronte, strizza gli occhi, stira l'angolo boccale ora da un lato, ora dall'altro. Movimenti involontari, bruschi, rapidi, compiono gli arti superiori nelle loro varie articolazioni: elevazione della spalla; abduzione, adduzione, rotazione del braccio; flessione ed estensione dell'avambraccio e delle dita; e così via. Parimenti gli arti inferiori, specialmente i piedi e le gambe, sono in preda a scosse e a moti involontari, che, nel cammino, rendono barcollante l'andatura dell'infermo. Anche i muscoli della lingua partecipano al disturbo motorio, per cui le parole vengono emesse a scatti, spesso in maniera incomprensibile.

La coordinazione dei movimenti è resa possibile soltanto in certa misura quando il malato concentra molto l'attenzione (mangiare, scrivere ecc.); l'arresto temporaneo dei moti è altresì possibile sotto uno sforzo di volontà. I moti si esagerano quando l'infermo è sotto l'influenza di qualche eccitamento; diminuiscono nella posizione seduta e supina; scompaiono nel sonno. Non vi è tremore.

I riflessi patellari sono vivaci bilateralmente.

Non si rilevano disturbi delle sensibilità.

Nulla di particolare a carico dei visceri toracici e addominali.

ESAME PSICHICO. — È difficile ottenere dal malato una risposta completa a quanto gli si chiede. La sua attenzione è rapidamente deviata da varie correnti di pensieri, che danno al suo discorso il carattere di una divagazione continua. Dalle frasi che si riescono ad afferrare, sembra che persistano in lui, affievolite dall'indebolimento generale delle facoltà mentali, alcune idee deliranti a carattere religioso.

Manca la coscienza di malattia; l'orientamento è abbastanza conservato: sa dove è, da quanti giorni è venuto. La memoria è discreta. L'umore è continuamente eguale. Spesso manifesta il desiderio di tornare presso i figli, ma si acqueta a una risposta qualunque. L'attività volitiva è ridotta agli atti più comuni della vita: mangiare e passeggiare. È sudicio: non si avvede di perdere le urine.

Nel manicomio le sue condizioni fisiche e mentali s'andarono gradatamente aggravando, finchè, dopo cinque mesi dalla ricezione, morì con fatti di edema polmonare.

AUTOPSIA. — Essendo stato il cadavere richiesto dalla famiglia, non fu potuta praticare la necropsia completa: dovemmo contentarci di estrarre il cervello e la parte più alta del midollo cervicale.

Nulla di notevole all'esame della calotta cranica: normale il rapporto tra i tavolati ossei e la diploe: questa appare congesta. La tensione della dura meninge è alquanto aumentata: la dura è iperemica, ma non mostra ispessimenti, nè presenta aderenze. L'aracnoide qua e là è lievemente opacata, specialmente in corrispondenza della base. Esiste aumento del liquido cefalo-rachidiano. La pia meninge non presenta nulla di notevole, all'infuori di uno stato congestizio, e si svolge agevolmente da tutta la superficie della sostanza cerebrale. Le circonvoluzioni cerebrali appaiono normali di conformazione e di aspetto: solo a un esame accurato è possibile rilevare, specialmente nel lobo frontale, che i solchi sono un po' più ampi e le circonvoluzioni un po' più sottili che normalmente. I ventricoli non appaiono dilatati; il rivestimento endimale è liscio e splendente. Nulla di particolare a carico dei nuclei della base, tranne un lieve grado di atrofia del corpo striato. Nel seno della sostanza cerebrale si nota iperemia ed edema. Il cervelletto e la porzione estratta del midollo non presentano nulla di particolare.

ESAME ISTOLOGICO. — La corteccia cerebrale fu esaminata in vari punti dei due emisferi (II e III frontale, frontale ascendente in diversi tratti; parietale ascendente; II parietale; I temporale; II occipitale; cuneo; circonvoluzione dell'ippocampo; corno d'Ammone). Pezzetti furono prelevati dai gangli della base, dai peduncoli cerebrali, dal ponte, dal midollo e dal cervelletto. Alcuni pezzi delle circonvoluzioni centrali furono fissati in alcool a 96°; gli altri e il cervello *in toto* in formolo al 10%. I metodi adoperati furono: la fionina, il blu di metilene e il blu di toluidina secondo Nissl; il metodo di Bielschowsky per le neurofibrille (*); i metodi di Weigert-Vassale e di Spielmeyer per le fibre midollate; il metodo di Marchi per le degenerazioni secondarie; il metodo di Weigert e i metodi IV e VI di Alzheimer per la nevrogliia; l'acido osmico e il rosso scarlatto secondo Herxheimer per i grassi. Inoltre furono fatti preparati al carminio; all'emateina-eosina; all'ematoxilina ferrica-van Gieson; alla resorcina-fucsina di Weigert per le fibre elastiche.

Corteccia. — Le alterazioni corticali risultarono essenzialmente identiche per tutta la superficie del mantello cerebrale: crediamo quindi inutile dare una descrizione particolareggiata delle singole regioni esaminate: ci limitiamo a segnalare, quando esistono, le differenze rilevate tra una regione e l'altra.

La citoarchitettura corticale appare conservata, però il passaggio da uno strato all'altro è meno nettamente delimitabile che in condizioni normali: qualche cellula, specie nello strato delle grandi piramidali, appare deviata dalla direzione normale. Il numero delle cellule è nell'insieme diminuito, ma la diminuzione è più accentuata negli strati superficiali (strati delle piccole e medie piramidali) (fig. 1).

Le cellule presentano, col metodo di Nissl, alterazioni diffuse a tutti gli strati, ma con caratteri alquanto differenti a seconda che le consideriamo negli strati superficiali della corteccia o in quelli profondi.

Negli strati superficiali le cellule si presentano diminuite di volume, rattrappite, come disseccate: il protoplasma si colora intensamente e uniformemente e anche i prolungamenti, specialmente l'apicale che si presenta spesso tortuoso, si colorano fortemente e per lunghi tratti. Il nucleo forma per lo più una massa omogenea, intensamente colorata e quindi mal distinguibile dal resto del protoplasma: la membrana nucleare in numerose cellule forma pieghe evidenti, in altre non è più identificabile. Il nucleolo nella maggior parte dei casi è appena distinguibile, fortemente eccentrico.

Anche negli strati profondi della corteccia si incontrano elementi sclerotici, ma qui prevale di gran lunga un'alterazione di altra natura. Le cellule presentano protoplasma pallidamente colorato, a contorni mal definiti, di aspetto pulverulento; il nucleo appare rigonfio, chiaro, con nucleolo ben evidente. Nelle cellule meno alterate si osserva cromatolisi centrale, con conservazione delle zolle periferiche; ma nella maggior parte non si ha più traccia della sostanza cromatica e spesso il corpo cellulare è ridotto a un detrito granuloso, che si confonde senza limiti precisabili con la sostanza intercellulare: in alcuni casi, in mezzo a questo detrito, si riconosce

(*) Essendo l'individuo venuto a morte in nostra assenza, trovammo il materiale già fissato in formolo: non ci fu quindi possibile applicare altri metodi (Cajal, Donaggio) per lo studio delle neurofibrille; le prove fatte sul materiale già fissato non ci dettero risultati soddisfacenti.

ancora il nucleo molto pallido; in altri invece non troviamo più traccia di esso, ed allora il corpo cellulare è ridotto a una vera ombra.

Con l'acido osmico e meglio ancora con lo scarlatto, tanto le cellule degli strati superficiali che quelle degli strati profondi si mostrano cariche di abbondanti granuli adiposi, i quali si ammassano generalmente alla base del corpo cellulare, abbracciando a semiluna il nucleo; più di rado si trovano lateralmente e talvolta ancora occupano la base del prolungamento apicale.

Un reperto caratteristico per la circonvoluzione rolandica anteriore è costituito dal fatto, che mentre le cellule dei vari strati sono, qui come altrove, così notevolmente alterate, gli elementi tipici di questa regione, e cioè le grandi cellule di Betz, hanno invece conservato presso che integra la loro configurazione normale. Vi sono anche tra esse elementi che presentano segni evidenti di degenerazione granulosa, ma per la maggior parte mostrano ancora ben nette le zolle cromatiche, con la loro caratteristica disposizione.

Oltre le alterazioni descritte un altro fatto che richiama la nostra attenzione è rappresentato dall'esistenza di numerosi nuclei, piccoli, rotondeggianti, che si accumulano intorno ai corpi cellulari (fig. 1 e 2). Il fenomeno si verifica tanto in rapporto alle cellule degli strati superficiali, quanto in rapporto a quelle degli strati profondi: ma è in queste ultime che esso raggiunge la massima evidenza. Il numero di questi nuclei varia da tre, quattro, sei e anche più: si trovano di preferenza raccolti intorno alla base della cellula, ma talvolta si vedono scagliati anche lungo i prolungamenti. I nuclei raggiungono le dimensioni approssimative di un linfocita, sono intensamente coloriti, così che il più delle volte il reticolo cromatinico non è più differenziabile; in altri casi la cromatina appare raccolta in quattro o cinque grosse zolle disposte alla periferia del nucleo; non di rado si osservano fenomeni di carioressi. Oltre questi, che sono di gran lunga i più abbondanti, si notano anche nuclei alquanto più voluminosi, meno intensamente coloriti, con un reticolo cromatinico fine e ben evidente.

Intorno ai nuclei non si scorge il più delle volte traccia di protoplasma: solo alcuni presentano una masserella protoplasmatica granulosa, addossata lateralmente al nucleo stesso; più di frequente sono accompagnati da granuli lipoidi. La maggior parte di questi nuclei sono circondati da un alone chiaro, piuttosto ampio, chiuso da una sottile membranella, la quale delimita così una specie di vescicola nel cui interno si trova racchiuso il nucleo: in alcuni casi la membranella periferica appare congiunta al nucleo da sottili trabecole granulose disposte a raggiera; in altri queste trabecole non esistono e allora il nucleo e i granuli lipoidi che in generale lo accompagnano appaiono come natanti nel seno della vescicola delimitata dalla membranella periferica.

Come abbiamo accennato, i nuclei si accumulano prevalentemente alla base delle cellule nervose: in loro corrispondenza, il protoplasma cellulare presenta contorni irregolari, sfrangiati: alcune volte si ha l'impressione che i nuclei siano inclusi nel protoplasma nervoso: ma in questi casi, con un'accurata osservazione ai forti ingrandimenti, ci si può convincere che si tratta di una pura illusione ottica, poichè focchettando si vede che i nuclei sono sopra o sotto il corpo cellulare, non entro di esso. In generale, quanto più numerosi sono questi nuclei tanto più profondamente intaccato si presenta il protoplasma nervoso: in alcuni casi, di esso non si scorgono che scarsi residui, mentre in altri nessuna traccia resta della cellula nervosa, e noi

possiamo arguire che quello spazio fu occupato da una cellula dal fatto che i nuclei, nella loro disposizione, riproducono la conformazione piriforme dell'elemento distrutto. Ma non sempre però l'accumulo dei nuclei e le alterazioni cellulari vanno di pari passo, poichè talvolta i nuclei sono molto numerosi e la cellula è relativamente poco alterata, mentre tal'altra l'alterazione cellulare è profonda senza che si noti accumulo di nuclei.

Questa proliferazione cellulare è, nella zona motrice, più accentuata che in tutto il resto della corteccia: è evidente anche nel resto del lobo frontale, nel lobo parietale e nella circonvoluzione dell'ippocampo: meno nelle circonvoluzioni temporali e occipitali. La proliferazione, come accennammo, è piuttosto scarsa intorno alle piccole e medie piramidali, mentre si accentua intorno alle grandi piramidali e alle cellule dello strato polimorfo. Le piramidali giganti, pur non essendone del tutto risparmiate, sono meno colpite che non gli altri elementi degli strati profondi.

Per quanto riguarda le neurofibrille, il metodo di Bielschowsky (fig. 3 e 4) mostra che le fibrille extracellulari sono oltremodo scarse negli strati superficiali della corteccia (specialmente nel lobo frontale), dove il tessuto intercellulare si presenta costituito da una ganga violacea di natura nevroglica, nel cui seno corrono neurofibrille scarse, frequentemente granulose e spezzettate: la rete neurofibrillare degli strati profondi appare presso che normale. A carico delle cellule, in nessuna regione della corteccia io ho potuto trovare le piccole e le medie piramidali con apparato neurofibrillare indenne: la maggior parte di queste cellule (fig. 3) si presentano costituite da un ammasso di sostanza granulosa, fortemente impregnata dall'argento, senza traccia della struttura fibrillare; in altre si scorgono residui delle fibrille solo lungo i prolungamenti. Le cellule degli strati profondi (fig. 4) presentano un apparato neurofibrillare meglio conservato, per quanto anche qui più o meno gravemente alterato. In generale, le fibrille sono bene evidenti lungo i prolungamenti, mentre mancano in corrispondenza del corpo cellulare, il quale è occupato da un detrito granulare: in altre cellule le fibrille sono ben conservate ovunque, tranne che in corrispondenza della regione occupata dal pigmento. Le grandi cellule di Betz presentano apparato neurofibrillare presso che normale, qualche volta un po' pallido. Alcune cellule della circonvoluzione dell'ippocampo presentano l'alterazione neurofibrillare di Alzheimer: in nessun altro punto della corteccia io ho trovato cellule con questa alterazione. Il metodo di Bielachowsky rivela inoltre l'esistenza di placche senili discretamente numerose nel lobo frontale: anche nelle altre regioni esaminate si riscontrano, ma in numero notevolmente minore, placche senili: sono rare nella zona motrice.

A carico delle fibre mieliniche si nota che lo strato tangenziale è conservato su tutta la superficie corticale, ma è meno ricco e meno evidente che non in condizioni normali: inoltre le fibre che lo costituiscono presentano numerose varicosità. Il reticolo supraradiale è notevolmente ridotto in tutta la corteccia e in alcuni punti delle circonvoluzioni frontali quasi scomparso. Il reticolo infraradiale e i radi possono considerarsi normali: così pure le fibre della sostanza bianca non presentano alterazioni apprezzabili.

Da parte della nevroglia si nota che il reticolo subpiale è dovunque alquanto ispessito e più ampio che normalmente: le fibre che lo costituiscono non contraggono alcun rapporto con la pia sovrastante. Nel seno della sostanza grigia, con nessuno dei metodi adoperati (quello di Weigert non ha dato risultati soddisfacenti) ho po-

tuto constatare un aumento della nevroglia fibrillare, nè intorno ai vasi nè nel resto del tessuto. Appare invece molto sviluppata la nevroglia sinciziale, la quale forma un ricco reticolo, nelle cui trabecole sono disseminati abbondanti granuli che si colorano in rosso con la fucsina (metodo VI di Alzheimer) e in nero con l'ematosilina ferrica di Heidenhain. Nel seno del reticolo plasmatico sono sparsi nuclei nevroglici, più numerosi che di norma: i nuclei sono per lo più riuniti in gruppi di tre o quattro elementi e si vedono spesso scaglionati in fila lungo le pareti dei vasi. I nuclei presentano caratteristiche analoghe a quelli descritti intorno agli elementi nervosi: sono piccoli, con evidenti fenomeni di picnosi e di carioressi, ora con tenui tracce di protoplasma granuloso, ora apparentemente liberi, spesso accompagnati da prodotti di disfacimento. Oltre queste, che sono le forme più comuni, vi sono altre cellule con nucleo grosso vascolare fornito di un nucleolo ben evidente, circondate da protoplasma abbondante, granuloso, il quale si confonde insensibilmente col reticolo plasmatico. Nella sostanza bianca subcorticale la nevroglia fibrillare non appare aumentata in maniera sensibile: notevolmente aumentata appare invece la neuroglia cellulare, la quale è rappresentata dagli stessi elementi a nucleo piccolo, rotondo e a scarso protoplasma, che abbiamo visti nella corteccia. Ma nella sostanza subcorticale si trovano altri elementi che non siamo riusciti a mettere in evidenza nel seno della corteccia. Si tratta di cellule con nucleo piccolo, intensamente colorito, con corpo protoplasmatico poco sviluppato rispetto ai numerosi, lunghi e robusti prolungamenti che da esso si dipartono. Il protoplasma di queste cellule appare disseminato di abbondanti granuli che si colorano con particolare evidenza con l'ematosilina di Mallory (*Methylblaugranula* di Alzheimer): spesso il protoplasma e i prolungamenti si presentano frammentati in blocchi più o meno voluminosi, scavati da vacuoli, entro i quali si trovano granuli lipidici. Queste cellule più abbondanti che altrove si incontrano nella sostanza subcorticale del lobo frontale, e si addensano specialmente nella zona della sostanza bianca che è al conterminare della sostanza grigia (fig. 5 e 6).

Il reticolo capillare della corteccia è fortemente congesto, ma i capillari stessi non appaiono aumentati di numero, nè si nota formazione di anse o di convoluti: però, con il metodo di Bielschowsky, si scorgono qua e là capillari obliterati, trasformati in cordoncini fibrosi. Le diramazioni arteriose più voluminose sono del tutto libere da ispessimento intinale; l'endotelio, nei vasi in cui è conservato, si presenta di aspetto normale e poggia direttamente sulla limitante elastica. La media è sclerotica e nelle arteriole precapillari appare ialinizzata: le fibrocellule sono atrofiche, in preda a degenerazione grassa. L'avventizia è anch'essa sclerotica, ma non presenta alcun segno di un processo infiammatorio (piccole cellule rotonde, plasmacellule ecc.). Lo spazio perivasale è per lo più libero o mostra poche cellule avventiziali cariche di granuli adiposi: mancano cellule granulose o altri particolari elementi.

Nuclei della base. — All'esame del corpo striato, nei preparati alla Nissl, il fatto che colpisce anzi tutto l'attenzione è la notevole diminuzione delle cellule gangliari: a piccolo ingrandimento (fig. 1) si direbbe a tutta prima che gli elementi nervosi siano completamente scomparsi: solo con un esame attento, a maggiore ingrandimento, si riconoscono ancora rarissime cellule, specialmente per i caratteri del nucleo, poichè il protoplasma è ridotto a una piccola masserella, la quale il più delle volte nemmeno circonda completamente il nucleo. Il protoplasma che ancora rimane è pal-

lido, scavato da vacuoli e carico di granuli lipoidi. Con il metodo di Bielschowsky si nota la scomparsa completa delle neurofibrille endocellulari: il corpo cellulare si mostra costituito da un ammasso di sostanza fortemente granulosa. È da notare che nonostante le gravissime alterazioni delle cellule gangliari, non si osserva intorno ad esse quella proliferazione di nuclei rilevata intorno alle cellule della corteccia.

La nevroglia è fortemente aumentata nei vari segmenti del corpo striato: l'aumento colpisce essenzialmente la nevroglia cellulare, mentre neanche qui la nevroglia fibrillare appare proliferata in maniera evidente. La maggior parte delle cellule nevrogliche presentano caratteri identici a quelli degli elementi rotondi descritti nella corteccia e sono cariche di abbondanti prodotti di disfacimento. Intorno ad alcuni nuclei, specialmente in vicinanza dei vasi si vedono granuli coloriti intensamente dal blu di metilene, granuli apparentemente liberi e disposti a raggiera intorno al nucleo (granuli fibrinoidi di Alzheimer). Anche gli astrociti sono notevolmente aumentati e appaiono circondati da fibre molto spesse, ma poco numerose. Il *globus pallidus* è meno alterato che non gli altri segmenti del corpo striato.

Il talamo ottico appare meglio conservato (fig. 8), per quanto anche qui le cellule gangliari presentino evidenti fenomeni di cromatolisi, di vacuolizzazione e di disfacimento granulare del protoplasma e siano cariche di abbondanti e voluminosi granuli lipoidi. Anche l'aumento della nevroglia è nel talamo ottico senza paragone meno accentuato che non nel corpo striato.

Il rivestimento endependimale è costituito da due o tre strati di cellule: lo strato nevroglico subependimale è alquanto ispessito.

Le vie che corrono attraverso i nuclei della base non presentano alterazioni di sorta. I vasi mostrano lievi note aterosclerotiche, ma non lasciano riconoscere traccia alcuna di un processo infiammatorio.

Capsula interna. — L'esame della capsula interna, fatto sul taglio medietalamico, non mostra alcunché di particolare: le fibre per tutta l'estensione della capsula presentano l'aspetto e la disposizione normali.

Fu esaminato con particolare cura l'estremo posteriore del braccio posteriore (in corrispondenza cioè del punto in cui decorrerebbe il fascio coreogeno di Chareot) senza che neanche qui si trovassero tracce di processi patologici. Il metodo di Marchi diede risultato negativo.

Peduncoli cerebrali e ponte. — I fasci che decorrono nel peduncolo non mostrano alterazioni di sorta: soltanto, nel seno del tessuto si scorgono nuclei nevroglici più abbondanti che di norma. Le cellule del nucleo rosso appaiono alquanto rigonfie, pallide, ma non mostrano alterazioni paragonabili a quelle riscontrate a carico delle cellule della corteccia e del corpo striato: intorno ad esse non si nota l'accumulo di nuclei osservato intorno alle cellule corticali. Anche le vie pontine, esaminate a varie altezze, appaiono indenni; il peduncolo cerebellare superiore non mostra alterazioni di sorta. A carico delle cellule della sostanza grigia del ponte si notano soltanto fenomeni di cromatolisi e di aumento del pigmento.

Midollo. Buona parte delle cellule della sostanza grigia presentano l'aspetto normale; in altre si osservano fenomeni di cromatolisi e accumulo di grande quantità di pigmento. L'apparato neurofibrillare è in generale ben conservato, tranne che nei punti corrispondenti alla zona pigmentata dove o è scomparso o è sostituito da

una sottile rete granulosa. I fasci della sostanza bianca non presentano alterazioni apprezzabili. Le cellule nevrogliche della sostanza grigia sono alquanto più abbondanti che di norma: anche i setti nevroglici della sostanza bianca appaiono più spessi.

Cervelletto. — Delle cellule di Purkinje solo poche si presentano con l'aspetto normale: la maggior parte presentano una evidente cromatolisi, per cui il corpo cellulare è oltremodo pallido, a contorni indecisi, spesso a pena differenziabile dal tessuto circostante. L'apparato neurofibrillare è quasi totalmente scomparso nel corpo delle cellule: solo lungo le diramazioni più grosse si scorgono ancora tracce della struttura fibrillare. Ben conservato è il cestello pericellulare.

A carico dello strato molecolare e dei granuli non si rileva nulla di particolare. Nel nucleo dentato si constata cromatolisi e aumento di pigmento e lieve proliferazione delle cellule nevrogliche.

Meningi e vasi. La dura meninge non presentò all'esame macroscopico nessuna alterazione: di essa non si fece l'esame istologico. Le pie meningi non presentano traccia alcuna di processi morbosi nè in atto, nè pregressi: qua e là la pia presenta qualche lieve ispessimento fibroso, ma in nessuno dei punti esaminati si riscontrano aderenze con la sostanza cerebrale.

I grossi tronchi arteriosi della base presentano le note evidenti, per quanto non cospicue, di un processo aterosclerotico: l'intima è ispessita e in preda a degenerazione grassa; la limitante elastica è sfaldata e presenta numerose zone di calcificazione; la media è sclerotica e le sue fibrocellule sono degenerate in grasso. L'avventizia presenta un lieve grado di fibrosi. Le note del processo aterosclerotico si vanno attenuando a mano a mano che dai tronchi della base si procede verso le diramazioni più sottili; i vasi meningei di minor calibro appaiono presso che normali.

Dal punto di vista clinico, a me pare che nel nostro caso non possa elevarsi dubbio sulla diagnosi di corea di Huntington, poichè di questa forma morbosa il caso nostro presenta i caratteri essenziali: l'ereditarietà, il decorso eminentemente cronico e progressivo, i disturbi psichici che, più o meno tardi, ne completano il quadro sintomatologico.

Per quanto riguarda l'ereditarietà, non ci è stato sfortunatamente possibile avere dati precisi e completi, in modo da poter ricostruire l'albero genealogico del nostro paziente: ma in ogni modo il dato che al momento della ricezione si poté accertare, si fu che la malattia aveva fatto la sua comparsa, nella linea paterna, da almeno due generazioni.

Di particolare il nostro caso presenta l'insorgenza relativamente precoce della malattia (a 15 anni), poichè è noto come il limite classico stabilito da Huntington per l'insorgenza della forma morbosa da lui descritta fosse compreso fra i 30 e i 40 anni. Ma in seguito, pur riconoscendosi che è questa l'epoca in cui di preferenza compaiono i primi segni della malattia, si è visto come il limite fissato da Huntington fosse troppo ristretto, poichè casi indubbi di corea ereditaria possono insorgere tanto al di là quanto al di qua di questo limite. Da una statistica di Wollenberg (riferita da Struve) risulta che pur verificandosi la maggioranza dei casi (il 58 %) fra i 30-45 anni,

se ne osservano pure prima dei 10 anni nell'1,2 %; fra i 10-15 nel 2,5 %; fra i 20-25 nel 3, 8 %. Nel nostro caso è da tener conto di due circostanze che potrebbero giustificare l'insorgenza precoce della malattia: la prima è costituita dal fatto che nella famiglia del paziente già da due generazioni, di cui abbiamo notizia, si erano verificati fenomeni coreici; ora data la tendenza, rilevata da Heilbronner e ammessa anche da Besta, Modena, Curschmann Kalkhof ed altri, che ha la corea di Huntington ad anticipare di generazione in generazione l'epoca della sua comparsa, non è da meravigliare che nel nostro caso, appartenente alla terza generazione, l'insorgenza della malattia cada un po' al di qua del limite abituale. L'altra circostanza è che i primi disturbi motori sarebbero comparsi un anno dopo che il paziente era entrato a lavorare in una miniera di mercurio: è, quindi, probabile che l'azione tossica del mercurio abbia dato la spinta per l'insorgenza dei fenomeni morbosi di cui il paziente portava in sé il germe.

Un'altra particolarità presentata dal nostro caso è costituita dal decorso estremamente lungo della malattia, poichè, stando ai dati anamnestici riferiti, il processo morboso si sarebbe svolto durante un periodo di 55 anni. Ma anche ciò non deve far meraviglia, perchè è appunto un carattere della corea di Huntington quello della estrema lentezza del processo e sono ben noti casi in cui la malattia durò 20, 30 e più anni: tra i più recenti ricorderò quello di Roqué, Chalièr e Mazel, in cui i disturbi motori comparvero a 20 anni, gli psichici a 48 e a 63 anni la paziente era tuttora vivente. Gli individui affetti da corea di Huntington muoiono non per la corea in sé e per sé, ma, nella gran maggioranza dei casi, per malattie intercorrenti: se queste malattie non intervengono o se, pur intervenendo, sono superate, essi possono raggiungere un'età avanzata, soccombendo in ultimo per fenomeni marantici.

All'infuori di queste particolarità, che abbiamo creduto opportuno rilevare, null'altro, dal punto di vista clinico, presentava il nostro caso che non rientrasse nel quadro classico della corea di Huntington.

Passando ora ai risultati della ricerca anatomico-patologica questi possono essere brevemente così riassunti: « Macroscopicamente: lieve atrofia delle circonvoluzioni cerebrali, prevalente nella frontale ascendente e nelle circonvoluzioni prefrontali; lieve idrocefalo esterno; lieve ispessimento della pia meningee. Microscopicamente: diminuzione numerica delle cellule di tutti gli strati, più accentuata a carico degli strati delle piccole e medie piramidali e prevalente nel lobo frontale; gravi alterazioni degenerative delle cellule residue, con relativa integrità delle cellule di Betz; proliferazione di nuclei intorno agli elementi gangliari, specie degli strati profondi, più accentuata nella circonvoluzione rolandica anteriore. Aumento della nevroglia protoplasmatica con scarsa neoformazione di fibre. Nei nuclei della base, gravi lesioni a carico del corpo striato, con scomparsa quasi completa delle cellule gangliari e con no-

levole aumento della nevroglia protoplasmatica; a carico del talamo ottico si constatano pure alterazioni evidenti, ma molto meno accentuate. Nel cervello, fenomeni di cromatolisi e alterazioni dell'apparato neurofibrillare delle cellule di Purkinje. Nel nucleo dentato, nel nucleo rosso, nella sostanza grigia del ponte e del midollo spinale, cromatolisi e lieve aumento della nevroglia. Nessuna lesione a carico delle vie piramidali nè di altre vie. Lieve ispessimento fibroso della pia meninge. Alterazioni poco accentuate dei vasi, di natura aterosclerotica ».

Il primo fatto sul quale desideriamo richiamare l'attenzione, è che le lesioni, nel nostro caso, si sono mostrate nettamente limitate all'elemento ectodermico (elementi nervosi e nevroglia): le lievi alterazioni riscontrate a carico dei vasi, il tenue ispessimento della pia meninge sono esclusivamente imputabili all'età avanzata del soggetto, anzi possiamo dire che sono meno accentuate di quel che soglia osservarsi in individui di pari età. Il processo vasale nulla presenta che lo differenzi dalla volgare aterosclerosi e -particolarmente l'avvenienza non mostra alcun carattere che possa far pensare a un avvenimento flogistico più o meno remoto: non esistono infiltrati e noduli sclerotici, non si hanno tracce di emorragie antiche o recenti. Così pure a carico della sclerosi senile deve mettersi il tenue ispessimento della pia meninge, giacchè neanche qui troviamo aderenze, ispessimenti marcati, focolai di infiltrazione, che giustifichino il sospetto di un fatto infiammatorio.

Questa constatazione a noi sembra di una importanza fondamentale per la comprensione del processo anatomico che sta a base della corea di Huntington, poichè essa parla chiaramente contro l'opinione sostenuta da buon numero di osservatori, che cioè il substrato anatomico di questa forma morbosa sia rappresentato da un processo meningo-encefalitico o puramente encefalitico.

Senza dubbio, scorrendo la letteratura, noi troviamo che in numerosi casi si sono riscontrate lesioni produttive, spesso molto gravi, sia a carico dei vasi che delle meningi.

Golgi, nel primo caso esaurientemente illustrato di corea cronica, accanto alle alterazioni parenchimatose, rilevò imponenti lesioni vascolari e meningeae con fenomeni di essudazione leucocitaria, in base alle quali concluse per un processo di encefalite cronica parenchimatosa e interstiziale. Dopo di lui, reperti analoghi furono riferiti da numerosi altri osservatori. Così Oppenheim e Hoppe riscontrarono in due casi focolai miliari corticali e subcorticali, alcuni, più recenti, con i segni di un vero processo infiammatorio (alterazioni delle pareti vasali, emorragie, proliferazione di cellule ecc.); altri più antichi costituiti da un tessuto di struttura fibrillare (nevroglica): conclusero quindi per un processo di encefalite miliare disseminata corticale e subcorticale, con esito in sclerosi. Le alterazioni meningeae che esistevano in uno dei casi furono interpretate dagli Autori come fenomeni concomitanti. Anche Kronthal e Ka-

lischer trovarono focolai microscopici costituiti da piccoli nuclei rotondi (leucociti), vasi con pareti ispessite fino alla obliterazione, ricche di nuclei: ritennero che l'affezione risiedesse principalmente nei vasi e nel tessuto fondamentale della corteccia.

Facklam riscontrò in un caso le note di un processo cronico infiammatorio, il cui punto di partenza era da ricercarsi in una lesione dei vasi: come substrato della malattia ammise una meningo-encefalite emorragica.

In tempi più recenti Weidenhammer, Kattwinkel, Besta, Bonfigli, Mumorzeeff ed altri hanno descritto processi produttivi a carico dei vasi e del tessuto interstiziale, con fenomeni emorragici o di essudazione leucocitaria, processi nei quali hanno visto l'essenziale del quadro morboso e ai quali hanno ritenuto secondarie le lesioni del parenchima cerebrale: opinione che vediamo sostanzialmente accettata da Autori che si sono occupati *ex professo* dell'argomento (Jacobsohn, Sainton).

Ma tuttavia il reperto di un processo (meningo)-encefalitico è ben lungi dall'essere costante: numerosi altri casi sono stati pubblicati, nei quali le lesioni del parenchima dominavano nettamente il quadro istologico e nei quali le alterazioni dei vasi e delle meningi o mancavano o non erano tali da potersi riconoscere in esse il punto di partenza del processo morboso.

Casi di questa natura sono stati illustrati da Greppin, Clarke, Collins, Stier, Lannois Paviot et Mouisset, De Buck, Rossi, Ceni, Modena, Raecke, Marie et Lhermitte, Banke ed altri, i quali pur non essendo, come vedremo, tutti d'accordo nel ritenere se le alterazioni colpiscano prima gli elementi nervosi o prima la nevrogia, sono tuttavia concordi nell'ammettere che la lesione sia primitiva del parenchima cerebrale.

Il caso da noi osservato porta una convincente conferma alla opinione sostenuta da questi Autori, giacché qui non esiste la benchè minima traccia di un processo infiammatorio, come non esistono alterazioni vascolari tali da darci ragione delle gravi lesioni parenchimali.

Di fronte a questa constatazione, noi siamo ragionevolmente indotti a ritenere che le alterazioni produttive a carico del tessuto mesodermico in più casi riscontrate, non rappresentino che semplici epifenomeni, concomitanze patologiche, le quali si siano sovrapposte alle lesioni del tessuto ectodermico, rendendo difficile la esatta interpretazione dei fenomeni. Del resto, la frequenza con cui le alterazioni a carico del tessuto mesodermico sono state riscontrate è facilmente spiegabile: si tratta per lo più di individui che hanno oltrepassato la quarantina, età in cui di solito si sono già iniziati quei fenomeni sclerotici, che si andranno a mano a mano facendo più evidenti con l'avanzare degli anni; si tratta per lo più di individui morti in seguito ad affezioni anche intercorrenti (polmoniti, infezioni intestinali ecc.) nel corso delle quali è ben noto come si osservino nei vari organi, specialmente in rapporto ai vasi, alterazioni che rivestono un carattere più o meno nettamente infiammatorio.

E d'altra parte, per i casi in cui le lesioni mesodermiche erano tali da rivestire una fisionomia propria e da non potersi spiegare con queste circostanze accessorie, nulla impedisce di ammettere che sulla base del processo primitivo, causa fondamentale dei fenomeni clinici, se ne sia impiantato un altro che abbia prodotto alterazioni diverse dalle primitive. Effettivamente, la corea di Huntington si svolge nel corso di anni e decenni, durante i quali gli individui che ne sono affetti sono esposti all'azione di agenti morbigeni, che possono colpire il loro sistema nervoso come quello di ogni altro individuo: anzi, più facilmente di quello di un individuo normale, poichè il loro è un organo la cui resistenza è già compromessa.

Certo di fronte a un caso isolato sarebbe oltremodo difficile, per non dire impossibile, sceverare quello che è essenziale da quello che è contingente, nell'insieme dei fenomeni morbosi: ma nel fissare le caratteristiche proprie a un determinato processo, noi non possiamo riferirci a uno o a pochi casi, ma a tutto il complesso del materiale casistico. In rapporto alla corea di Huntington, se prescindiamo da pochi casi negativi, l'indagine anatomica, in specie la più recente, ha mostrato che quelle che sono costanti, sono le lesioni del parenchima cerebrale, mentre le alterazioni dei vasi e delle meningi possono essere presenti, ma possono anche mancare: e poichè nell'un caso e nell'altro il quadro clinico si presentò nella sua forma tipica noi abbiamo ragionevole fondamento per ritenere che esse non sono in necessario rapporto genetico con i fenomeni clinici.

In base a queste considerazioni a noi sembra quindi di poter ammettere che le lesioni dei centri nervosi nella corea di Huntington sono essenzialmente rappresentate da fenomeni degenerativi a carico del tessuto nervoso funzionante e da fenomeni proliferativi da parte della nevroglia: le alterazioni delle meningi e del tessuto interstiziale mesodermico, per quanto frequenti, non fanno parte integrante del quadro anatomico di questa forma morbosa.

Più difficile ci sembra rispondere all'altro quesito, se cioè l'affezione colpisca prima l'elemento nervoso funzionante (cellule e fibre) o prima il tessuto nevroglico.

Come accennammo, gli Autori che ammettono la sede primitiva parenchimale delle lesioni sono ben lungi dall'essere d'accordo sul punto di partenza e sulla vera natura di queste. Buona parte di essi ritengono che i primi ad essere colpiti siano gli elementi nervosi, alla cui distruzione terrebbe dietro la proliferazione nevroglica: in questo senso si sono espressi Clarke, Collins, De Buck, Modena, Rossi, Raecke ed altri. Invece Stier, Rispal, Keraval et Raviart, Lannois et Paviot, Margulis hanno espresso il parere che la gliosi rappresenti il fenomeno primitivo al quale consegue la degenerazione degli elementi nervosi: opinione che viene ritenuta probabile anche da Jendrassik. Anche Alzheimer, Marie et Lhermitte, pur senza pronunziarsi

esplicitamente, tendono a dare una certa preponderanza al processo gliotico nella genesi del quadro anatomo-patologico.

Nel nostro caso, le lesioni riscontrate a carico delle cellule nervose non presentano nessun carattere particolare, che permetta di differenziarle da quelle che si verificano in altri processi di natura degenerativa che colpiscono la sostanza cerebrale: le alterazioni da noi descritte corrispondono completamente, per quanto riguarda le cellule gangliari della corteccia, a quelle che si osservano nei vecchi e più specialmente nei dementi senili, quali risultano dalla recente completa monografia di Symchowicz: infatti, oltre la diminuzione numerica delle cellule, noi abbiamo trovato, a carico degli elementi residui, degenerazione sclero-pigmentaria e disintegrazione granulare del protoplasma cellulare, con la stessa distribuzione che da Symchowicz e da altri prima di lui è stata osservata nella demenza senile: prevalente cioè la prima negli strati superficiali della corteccia, la seconda nei profondi. Anche le alterazioni delle neurofibrille si presentano con caratteri analoghi a quelle che da Bielschowsky e Brodman, Marinesco, Fragnito, Gierlich e Harxheimer e dallo stesso Symchowicz sono state descritte nella demenza senile: analogia che viene resa anche più stretta dall'esistenza della lesione neurofibrillare di Alzheimer nelle cellule della circonvoluzione dell'ippocampo. Così pure nulla di caratteristico rappresenta l'atrofia della rete mielinica corticale e delle neurofibrille intercellulari, che è analoga a quella che si osserva in genere nei processi demenziali e che è anche accennata nella senilità fisiologica.

Effettivamente, tenuto conto che il nostro soggetto contava settanta anni, noi non sapremmo decidere quanto delle lesioni descritte sia da attribuirsi al processo coreico in sé e per sé e quanto possa dipendere unicamente dall'età del soggetto.

Sotto questo punto di vista sono, con ogni verisimiglianza, da considerarsi come fenomeni simili le placche disseminate per la corteccia, le quali esistevano pure nel cervello di un coreico-ottantenne studiato da Fuller.

Un dato che merita di essere rilevato è costituito dal fatto che, mentre tutti gli elementi nervosi della corteccia sono gravemente alterati, le grandi cellule di Betz della zona motrice sono molto meno compromesse: è questo un dato di una certa importanza, poichè per la frequenza con cui è stato segnalato nella corea di Huntington (Greppin, Clarke, Stier, Lannois Paviot et Mouisset, Raecke ed altri) può, come vedremo, assumere un certo valore nella interpretazione fisiopatologica del disturbo motore che è una delle caratteristiche di questa malattia.

Passando alle alterazioni della nevroglia, ricorderemo anzi tutto l'aumento dei nuclei rotondi, piccoli e fortemente coloriti, disseminati per tutto l'ambito corticale e ammassati intorno ai corpi delle cellule nervose, specialmente negli strati profondi. Questa *infiltrazione* di piccoli nuclei rotondi e il loro prevalente ammassarsi negli spazi pericellulari rappresenta un reperto che è stato

riscontrato nella quasi totalità dei casi istologicamente studiati, tanto che alcuni Autori (Greppin, Karavalet Raviart, Lannois et Pavlot, Raecke ecc.) hanno visto in essa la lesione caratteristica della malattia.

La natura di questi nuclei è stata ed è ancora molto discussa. Greppin ritenne che si trattasse di elementi analoghi alle cellule epitelioidi di Friedmann, elementi che, restati per un certo periodo allo stato embrionario sarebbero a un dato momento rientrati in attività proliferativa, dando origine alla malattia.

Gli Autori che sostengono la natura infiammatoria della corea di Huntington, veggono appunto in questa *infiltrazione* il segno del processo infiammatorio e considerano questi nuclei come derivati dalla corrente sanguigna.

Anche Lannois et Pavlot, che in precedenti lavori avevano ritenuto si trattasse di nuclei nevroglici, in una più recente pubblicazione (1908) inclinano ad ammettere che si tratti di elementi linfoidi, perchè i nuclei sono più piccoli, più oscuri e più omogenei di quelli delle cellule nevrogliche.

Altri osservatori invece, e sono la maggioranza specialmente tra i più recenti (Modena, Raecke, Alzheimer, Marie et Lhermitte, Niessi v. Meyendorff, Ranke, Pfeiffer ecc.) ammettono la natura nevroglica di questi elementi.

Quanto abbiamo osservato nel nostro caso, non può che confermare l'opinione sostenuta da questi ultimi Autori. Con le cognizioni che in questi ultimi tempi abbiamo acquistate sulla nevroglia cellulare e sulle sue modificazioni patologiche, a me sembra che non siano giustificati ulteriori dubbi sulla natura di questi nuclei; essi sono realmente nuclei nevroglici, appartenenti per la maggior parte a quelle che da Alzheimer sono state chiamate « cellule ameboidi », cellule che nel nostro caso si sono presentate in vari stati regressivi: in questo senso depongono la piccolezza del nucleo e i fenomeni di picnosi e di carioressi in esso osservati; la granulosità e la vacuolizzazione del protoplasma; l'accumulo di sostanze lipoidee.

Ma per quanto costante, per quanto pronunciato, questo aumento dei nuclei nevroglici perigangliari non ha in sè nulla di tipico, giacchè esso, come è ormai ben noto, si verifica con caratteri analoghi nei più svariati processi morbosi, sia acuti che cronici. L'espressione più caratteristica di questa proliferazione delle cellule ameboidi, e cioè il loro accumularsi negli spazi pericellulari e la loro sostituzione al protoplasma nervoso distrutto (la così detta *neuronofagia*), si riscontra nella corea di Huntington come in molte altre circostanze (delirio acuto, paralisi progressiva, demenza precoce, demenza senile ecc.) ed è già accennata nella senilità fisiologica. Essa sembra essenzialmente legata a gravi distruzioni che si verificano nella sostanza nervosa e l'accumulo degli elementi nevroglici intorno alle cellule gangliari sembra, secondo le più recenti ricerche, dovuto a stimoli chemotattici sprigionatisi dal protoplasma nervoso alterato. Sotto questo punto di vista, senza pretendere di entrare nella complessa quistione, ricorderemo come nel caso nostro, anatomo-

gamente a quanto da altri in altri casi è stato osservato, non ci è risultato un rapporto costante tra alterazione del protoplasma e accumulo dei nuclei nevroglici: notammo infatti che talvolta le alterazioni della cellula nervosa erano molto gravi senza che si notasse intorno ad essa aumento di nuclei, mentre in altri casi l'aumento era evidente intorno ad elementi relativamente conservati. Ricorderemo ancora che noi non abbiamo potuto constatare una reale penetrazione di questi nuclei nel seno delle cellule nervose; per quanto abbiamo potuto osservare, essi non fanno che sostituirsi al protoplasma nervoso che va distruggendosi; ed io non posso che confermare l'osservazione già fatta da Esposito e da altri, in altre circostanze, che cioè quando si crede di vederli inclusi nel protoplasma della cellula non si tratta che di una illusione ottica, essendo essi sopra- o sottoposti all'elemento nervoso.

Ma tralasciando questi particolari, sui quali non è il momento di insistere, il fatto che ci preme di rilevare è che in questo accumulo di nuclei nevroglici negli spazi pericellulari noi non possiamo vedere nulla di caratteristico, non rappresentando esso che un modo generale di reazione della nevroglia, di fronte a determinati stimoli patologici. Perciò ci sembra che quegli Autori, i quali, come faceva or non è molto Raecke, vedono in questo accumulo il reperto anatomico patologico caratteristico della corea di Huntington, abbiano tenuto poco conto di quanto si verifica nel sistema nervoso in altri processi morbosi.

Più caratteristica e degna di maggiore attenzione ci è parsa nel caso nostro l'altra alterazione rilevata a carico del tessuto nevroglico, e cioè l'aumento della nevroglia protoplasmatica sinciziale con scarsa aumento della nevroglia fibrillare. Osservazioni in questo senso mancano, per quanto a me consta, nella vecchia letteratura, e il fatto è del resto spiegabile, ove si consideri che la dottrina della nevroglia sinciziale è sorta in epoca relativamente recente: ma nella letteratura di questi ultimi anni troviamo ricordati reperti analoghi al nostro. Così Anglade, nella discussione alla relazione di Sainton sulle coree croniche, accenna a una gliosi protoplasmatica con scarsa neoformazione di fibre; Alzheimer nota espressamente che nella corea di Huntington si ha un notevole aumento della nevroglia reticolare, mentre la neoformazione delle fibre è insignificante; constatazione analoga ha fatto recentissimamente Ranke. Degno di rilievo è un altro reperto di Ranke, il quale con il sussidio di un suo metodo particolare, riuscì a mettere in evidenza in un caso di corea di Huntington strutture nevrogliche « spongioplasmatiche » le quali mostravano la più grande analogia con le strutture che si riscontrano nei tessuti embrionari e nei gliomi.

Sfortunatamente, noi ci siamo trovati in possesso di materiale in condizioni poco opportune per uno studio più approfondito; la necroscopia fu eseguita dopo 24 ore; il passaggio dei pezzi nel mordente di Weigert fu fatto solo dopo che essi si trovavano già da qualche giorno nella soluzione di for-

molo; onde trattandosi di strutture così delicate e così facilmente alterabili come sono le strutture nevrogliche, dobbiamo essere necessariamente cauti nell'apprezzamento dei risultati ottenuti; e certo non avremmo potuto dare un'eccessiva importanza alla nostra constatazione, se essa non avesse trovato riscontro con quanto era stato osservato da altri, in condizioni di ricerca più favorevoli.

Ma dall'insieme dei fatti osservati, a noi è parso che nel nostro caso la proliferazione nevroglica non avesse quei caratteri delle gliosi secondarie a scomparsa degli elementi nervosi, in cui il tessuto mostra tendenza alla retrazione cicatriziale ed è tanto più ricco di fibre, quanto più è avanzato il processo: di una vera retrazione cicatriziale, di una vera sclerosi, non poteva nel nostro caso parlarsi. E ciò viene anche dimostrato dalla circostanza che il cervello macroscopicamente appariva molto meno atrofico di quello che risultò realmente all'esame istologico; e questo fatto ancora più che nella corteccia era evidente nel corpo striato, il quale sul taglio macroscopico si presentava di dimensioni presso che normali rispetto all'età del soggetto, mentre, istologicamente, i suoi elementi nervosi apparvero quasi completamente distrutti. E tanto meno ci è parso che nel nostro caso potesse parlarsi di una gliosi perivasale, la quale, quando esiste, si presenta con caratteri tali che difficilmente può passare inosservata.

Tenendo conto di queste circostanze, noi incliniamo quindi ad accettare l'opinione di quegli Autori che vedono nella proliferazione nevroglica il fatto primitivo ed essenziale del processo anatomo-patologico; e se ci riferiamo ai caratteri di questa gliosi (aumento della nevroglia plasmatica, scarsa neoformazione di fibre) e se consideriamo la natura schiettamente ereditaria della malattia, non ci parrà troppo avventata l'ipotesi che la corea di Huntington sia dovuta a una malformazione teratologica della nevroglia.

Del resto l'ipotesi che la corea di Huntington possa essere dovuta a un disturbo dello sviluppo (*), oltre che dal carattere ereditario della malattia e dalle anomalie nei solchi riscontrate non di rado in cervelli di coreici, è resa probabile anche dalla distribuzione che nel nostro, come in altri casi, mostravano le lesioni: abbiamo visto infatti che le alterazioni colpivano diffusamente il mantello cerebrale e il corpo striato, elementi cioè che derivano dallo stesso abbozzo embrionario (cervello anteriore), mentre nel resto dell'asse cerebro-spinale non esistevano che lesioni banali, imputabili all'età del soggetto.

Ma, ripetiamo, queste non sono allo stato attuale delle nostre conoscenze che pure ipotesi, e spetta ancora ad ulteriori ricerche dimostrare quale fondamento esse abbiano nella realtà dei fatti.

Per quanto riguarda le alterazioni nel resto dell'asse nervoso, abbiamo testè accennato che esse non presentavano nulla di particolare. Ricorderemo

(*) Kôlpin avrebbe riscontrato in due casi anomalie della citoarchitettura, rappresentate dalla persistenza dello strato granuloso interno: ma l'osservazione di Kôlpin non ha trovato ulteriori conferme. Anche noi nel nostro caso non abbiamo osservato nulla di analogo. Ræcke e Ranke tendono a interpretare i « granuli » di Kôlpin come nuclei nevroglici.

solo le lesioni abbastanza evidenti rilevate a carico delle cellule di Purkinje, lesioni sulle quali già Golgi richiamò l'attenzione e che hanno un certo interesse, in quanto possono renderci ragione dei fenomeni cerebellari [ipotonìa, atassia, adiadocinesia (Castro)] riscontrati non di rado in soggetti coreici cronici: ma queste lesioni non sono costanti, come non sono costanti i sintomi cerebellari. Nel nostro caso non ci fu possibile praticare l'esame dei nervi e dei muscoli: ma ciò non toglie alcunchè di essenziale all'interesse del nostro reperto, poichè risulta dalla letteratura che gli Autori che hanno praticato questo esame o non hanno trovato lesioni o hanno trovato lesioni banali, dalle quali non derivava nessuna luce per la patogenesi dei fenomeni morbosi.

Volendo ora considerare in maniera sintetica i risultati del nostro studio anatomico, noi possiamo dire che nel nostro caso non esiste una lesione da poter considerare tipica per la corea di Huntington, tale cioè da permettere di diagnosticare direttamente questa forma morbosa; ma che tuttavia il reperto nel suo insieme possiede una fisionomia abbastanza individualizzata, che consente di differenziarlo con una certa sicurezza da altri processi.

Di una analogia con la paralisi progressiva, la quale è stata ammessa da Osler, Binswanger e qualche altro, non può parlarsi, non solo per l'assenza assoluta di quei ricchi focolai di infiltrazione così caratteristici per la paralisi, ma anche per il modo di presentarsi delle lesioni parenchimali; non esiste infatti quel disordine dell'architettura corticale che è quasi costante nella paralisi, come non si ha la ricca neoformazione di grosse fibre nevrogliche, spesso riunite in fasci robusti e addensate a formare come dei manicotti intorno ai vasi, quale si osserva nei cervelli dei paralitici. Maggiori analogie offre il nostro reperto con quello della demenza senile atrofica: ma se le alterazioni degli elementi nervosi si identificano quasi completamente con quelle che si riscontrano nella demenza senile (in ciò, ripeto, non sappiamo quanto possa aver influito l'età del paziente) il carattere della proliferazione nevroglica se ne differenzia nettamente: poichè nella demenza senile la nevroglia plasmatica reagisce poco e non si nota la copiosa comparsa di cellule ameboidi, che noi abbiamo osservata nel nostro caso. Dalla demenza senile si distingue inoltre il nostro caso, per la forte compartecipazione, per il prevalere anzi delle lesioni nel corpo striato, nel qual fatto noi dobbiamo ormai vedere uno dei dati più caratteristici per la corea di Huntington.

*
* *

Passando alla interpretazione dei fenomeni clinici in rapporto al reperto anatomico, i disturbi psichici trovano facile spiegazione nelle lesioni riscontrate nel lobo frontale; su ciò l'accordo degli Autori è completo, e crediamo quindi inutile insistervi.

Molto controversa è invece la questione che riguarda la genesi dei movimenti coreici; il problema, difficile in sè, diventa ancora più arduo quando, come nella corea di Huntington, si tratti di lesioni molteplici e diffuse, nelle quali ognuna delle teorie in voga può trovare argomenti in proprio favore.

Ed effettivamente, in rapporto alla corea di Huntington, il disturbo motorio è stato interpretato nelle più svariate maniere.

La maggior parte degli Autori, basandosi sulla frequenza e sulla gravità delle lesioni corticali e sul loro prevalere in corrispondenza della zona rolandica, hanno visto la causa dei movimenti abnormi in uno stato di esagerata eccitabilità in cui la zona motrice verrebbe a trovarsi per lo stimolo esercitato da queste lesioni. Lannois e Paviot, Keraval e Raviart, Kattwinkel e qualche altro hanno creduto di poter individualizzare lo stimolo abnorme nella presenza dei nuclei accumulati intorno alle cellule piramidali giganti, le quali verrebbero da essi meccanicamente eccitate: ma questa ipotesi, in sè stessa poco plausibile, giacchè, come osserva Stier, mal si comprende come una compressione che si esercita per anni e decenni sulle cellule motrici lasci queste cellule indenni e capaci di funzionare, è anche contraddetta dalla osservazione dei fatti. L'accumulo di questi nuclei, che noi dobbiamo ritenere di natura nevroglica, intorno alle cellule gangliari non è per nulla specifico della corea di Huntington, ma, come accennammo, si verifica in molte altre circostanze in cui non si osservano affatto movimenti coreici: e inoltre nella corea di Huntington è, intorno alle cellule di Betz, molto meno accentuato che non intorno alle altre specie di cellule: anzi Modena nel suo caso non lo osservò mai intorno alle piramidali giganti. Anche l'ipotesi analoga di Gowers il quale ritiene che la causa dei movimenti coreici sia da ricercarsi nell'irritazione che i nuclei proliferati esercitano, non sul corpo stesso della cellula, ma sui suoi dendriti, non appare, per le stesse ragioni, facilmente accettabile.

Ma pur prescindendo da queste particolari ipotesi che non trovano un ragionevole fondamento nella realtà dei fatti, la teoria della genesi irritativa corticale dei movimenti coreici, la quale a prima vista si presenta come la più ovvia e che si presterebbe anche alla unificazione, tentata da alcuni, delle varie forme di ipercinesie, si è mostrata insufficiente di fronte a un'analisi alquanto minuta e non è riuscita a sottrarsi alle obiezioni che le sono state mosse da varie parti. Se l'irritazione eventualmente causata dalle alterazioni corticali bastasse di per sè stessa a produrre i movimenti coreici, mal si comprenderebbe come questi non si verificano egualmente in altre forme morbose in cui le lesioni corticali sono anche più gravi che non nella corea di Huntington (ricordiamo soltanto la paralisi progressiva). E d'altra parte il constatare l'esistenza di lesioni nella zona motrice di individui che soffrono di movimenti coreici non ci autorizza senz'altro a stabilire un nesso di causa ad effetto tra il dato anatomico e il fenomeno clinico, quando non resti escluso che a de

terminare quest'ultimo possa aver contribuito la lesione di qualcuno di quegli altri organi che prendono parte alla complessa funzione della motilità: giacchè oggi noi sappiamo che, se la zona motrice è il centro principale da cui partono gli impulsi motori, esistono altri centri sottocorticali (gangli della base, cervelletto) i quali possono modificare questi impulsi o produrne altri per proprio conto. E questa possibilità deve tenersi tanto più presente in quanto che l'analisi clinica ha dimostrato che i movimenti coreici non sono del tutto paragonabili alle ipercinesie pure e semplici quali si provocano per stimolazioni anormali in corrispondenza della zona motrice. Come hanno osservato Strümpell e altri, negli huntingtoniani e nei coreici in genere non si tratta di semplici contrazioni, più o meno estese, violente e incomposte quali si osservano in istati convulsivi di origine corticale; ma si tratta di veri movimenti, simili ai movimenti normali, dai quali si distinguono per essere involontari e mal eseguiti; sono « frammenti di movimenti », come sono stati definiti da Monakow, Stier ed altri, i quali si ridestano senza l'intervento della volontà o si intercalano, disturbandoli, ai movimenti che l'individuo compie intenzionalmente.

È quindi probabile che, se la corteccia prenda una qualche parte nella produzione dei movimenti coreici, essa vi partecipi non per la semplice irritazione provocata dalle alterazioni morbose, ma con un meccanismo più complesso.

In realtà noi abbiamo nella corea di Huntington un reperto, che possiamo ritenere costante, sul quale vari osservatori hanno già fermato la loro attenzione, ricercando in esso la spiegazione del disturbo motorio. Il reperto al quale alludiamo e al quale già accennammo altrove, è rappresentato dal prevalere delle lesioni a carico degli strati superficiali della corteccia (strati delle piccole e medie piramidali) e dalla relativa integrità delle cellule di Betz; integrità che risalta maggiormente, quando, come nel caso nostro, le lesioni degli altri ordini di cellule sono molto evidenti. In base a questa constatazione, e tenendo presenti i caratteri dei movimenti coreici, Stier emise l'ipotesi che questi risultassero di un duplice ordine di fattori: da una parte si avrebbe uno stato irritativo delle piccole e medie piramidali, per effetto del quale verrebbero involontariamente ridestate le immagini psico-motorie per i movimenti più usuali, di cui appunto le piccole e medie piramidali sarebbero la sede; dall'altra, per l'integrità delle cellule di Betz, le quali, oltre ad essere la sede delle immagini per i movimenti più delicati, eserciterebbero anche una funzione regolatrice sugli impulsi partiti dalle piccole e medie piramidali, persisterebbe la possibilità di frenare e in certo modo di coordinare gli eccitamenti che si sprigionano dalle cellule degli strati superiori irritate.

Un'ipotesi fondata sulla stessa constatazione, ma essenzialmente diversa da quella di Stier, è stata or non è molto presentata da Raecke. Questo Autore parte dall'osservazione, fatta da Spielmeyer e confermata da altri, che

possono aversi paralisi per lesioni corticali al di là del sistema di proiezione motorio e precisamente negli strati superficiali della corteccia, restando completamente intatte le vie piramidali: la paralisi in questi casi sarebbe dovuta all'isolamento del sistema piramidale da sistemi corticali superiori. Raecke ritiene verosimile che anche nella corea di Huntington il disturbo motorio possa essere dovuto a una parziale lesione di questi sistemi corticali superiori, che risiederebbero negli strati delle piccole e medie piramidali e dai quali giungerebbero impulsi regolatori alle cellule piramidali giganti. L'affezione di questi strati regolatori della zona motrice darebbe luogo alla comparsa dei movimenti coreici, con integrità della motilità volontaria.

Quale possa essere il valore di queste ipotesi, le nostre conoscenze attuali sulla differenziazione funzionale dei vari strati corticali non ci permettono ancora di giudicare: ad esse non si può negare un certo fondamento nella realtà dei fatti, ma la dimostrazione della loro esattezza è ancora ben lungi dall'essere raggiunta.

D'altra parte nella corea di Huntington le lesioni non sono limitate alla corteccia, ma, come abbiamo visto, si estendono anche ad organi sottocorticali, ai quali si è data pure importanza per la produzione dei movimenti coreici; anzi in questi ultimi tempi, specialmente in base a casi di corea per lesioni a focolaio, si è venuta facendo predominante la corrente la quale tende ad escludere la corteccia come fattore del disturbo coreico e ad attribuire questo esclusivamente alla lesione di centri e di vie sottocorticali.

Nel nostro caso le lesioni subcorticali si sono mostrate nettamente circoscritte al corpo striato: a rigor di termini, neanche il talamo, nè il nucleo rosso, nè la sostanza grigia del ponte e del midollo spinale, nè il cervelletto e in particolare il suo nucleo dentato potevano considerarsi del tutto normali: ma le lesioni riscontrate in questi vari organi (tranne quelle a carico delle cellule di Purkinje) a noi è parso non rappresentassero che un reperto banale, imputabile per la massima parte all'età del soggetto: certo esse non erano affatto paragonabili alle gravi e caratteristiche alterazioni riscontrate a carico del corpo striato.

Nel nostro caso quindi, a renderci ragione dei movimenti coreici non possiamo invocare la teoria di Bonhöffer-Mouratow, teoria accettata anche per la corea di Huntington da alcuni recenti osservatori (Mumorzeeff, Bignami e Nazari) i quali hanno riscontrato lesioni sia nel nucleo rosso che nel nucleo dentato: nel caso nostro, il sistema dei peduncoli cerebellari superiori non ha presentato alterazioni particolari, nè nei suoi centri nè nelle sue vie, e non può quindi essere messo in discussione. Ci si potrebbe obiettare che il non aver noi eseguito tagli seriali può averci fatto sfuggire una lesione caduta in un qualche punto di questo sistema: ma noi pur senza eseguire tagli regolari in serie (il che non era assolutamente necessario, data la natura delle lesioni in gioco) abbiamo avuto cura di esplorare queste regioni in tratti

molto ravvicinati, staccandone numerosi pezzi per l'esame istologico: onde, non trattandosi di lesioni a focolaio, difficilmente le alterazioni, se esistenti, ci sarebbero sfuggite. D'altra parte, Marie et Lhermitte, i quali esaminarono con tagli seriali l'emisfero di un caso, il cui altro emisfero studiato istologicamente aveva mostrato lesioni del tutto analoghe a quelle del caso nostro, trovarono perfettamente indenni tanto la regione ipotalamica che i peduncoli cerebrali e il ponte.

Le gravi alterazioni del nucleo lenticolare e la relativa integrità del talamo ottico potrebbero, nel caso nostro, essere invocate a favore della teoria di Anton, la quale è tornata in questi ultimi tempi (Kleist, Lieppmann) a essere citata appunto per la corea di Huntington, in cui le più recenti osservazioni (Jelgersma, Alzheimer, Marie et Lhermitte, Fuller, Kleist, Ranke) hanno constatato una netta prevalenza delle alterazioni del nucleo lenticolare (in specie del *putamen*) su quelle del talamo ottico. Ma anche la teoria di Anton non è del tutto in accordo con i dati forniti dall'osservazione: sono ormai ben noti casi di distruzione bilaterale del nucleo lenticolare, con integrità del talamo ottico, senza che si sia verificata la corea o altra forma di ipercinesia; e non mancano anche casi in cui si verificò l'opposto di quanto si sarebbe dovuto verificare, secondo il presunto antagonismo tra l'azione inibitrice del lenticolare e quella eccitatrice del talamo. Citerò, fra le più recenti, l'osservazione di Fragnito, il quale in uno pseudobulbare, che aveva presentato in vita movimenti atetosici delle dita del piede destro e vivacissimi movimenti *pseudo-spontanei* agli arti superiori, all'esame seriale riscontrò, nell'emisfero sinistro, un grosso focolaio di rammollimento nel talamo e lesioni assai più lievi del lenticolare.

Meglio utilizzabile, anche per la corea di Huntington, ci sembra l'ipotesi, meno esclusivista di quelle ora ricordate, enunciata da Bianchi. Secondo questo Autore « i centri subcorticali sono non solo veri centri motori riflessi, dai quali si scarica sul midollo spinale l'onda nervosa coordinata per i movimenti, ma sono da ritenere anche come centri di rinforzo che continuamente si caricano come veri cumulatori con le onde che vi conducono di continuo le vie di senso, ed agiscono di concerto con le onde volitive ». L'azione di questi centri si esplicherebbe attraverso vie efferenti che passerebbero dalla formazione reticolata e dal nucleo rosso ai cordoni antero-laterali del midollo spinale o ai nuclei del ponte e del midollo allungato. « La interruzione, o più probabilmente una stimolazione anormale e intensa di queste vie centrifughe o dei rispettivi centri e forse anche di alcune vie centripete produce anormali scariche sui muscoli, le quali disturbano i movimenti volontari ». Con questa ipotesi sarebbe anche più facilmente spiegabile la molteplicità delle lesioni in seguito alle quali si è osservata la comparsa della corea: ma, come giustamente osserva Monakow, il fatto che queste lesioni spesso esistono pur senza corea dimostra che esse rappresentano uno degli elementi necessari perché il fenomeno si verifichi, ma non ne sono la causa unica.

In realtà, allo stato attuale delle nostre conoscenze, noi non siamo in grado di precisare quale o quali anelli della complessa catena di meccanismi che entrano in gioco nella funzione della motilità debba esser leso, perchè si verifichi il disturbo in parola: anzi non siamo pur anco giunti a chiarire uno dei lati elementari del problema, se cioè il disturbo rappresenti un fenomeno di eccitamento oppure un fenomeno di *deficit*.

Per quanto riguarda la corea di Huntington, scartata la teoria troppo semplicista della irritazione corticale, e lasciando da parte la vecchia ipotesi di Kahler e Pick sull'irritazione del fascio piramidale e quella del fascio coreogeno di Charcot, le quali non trovano nel caso nostro nessun argomento in proprio favore, noi non possiamo ricercare la causa del disturbo motorio che: o in una parziale dissociazione fra strati corticali funzionalmente connessi, specialmente nella forma in cui è stata supposta da Raecke; o in una perversa funzione di centri subcorticali (nel caso nostro il corpo striato): ma ci sembra probabile che alterazioni corticali e alterazioni subcorticali abbiano entrambe una parte nella genesi del fenomeno.

* *

Dal punto di vista dell'etiologia, il fattore al quale la corea di Huntington si mostra essenzialmente connessa è senza dubbio il fattore ereditario (alberi genealogici di Packlam, D'Ormea, Curschmann, Harrie, Kalkhoff ecc.): le infezioni, che hanno tanta parte nella etiologia della corea di Sydenham, non mostrano di averne alcuna per quella di Huntington, e così pure le intossicazioni. Per quel che riguarda i « casi primi » da alcuni Autori (Westphal, Lange, Frotscher, Kalkhof) è stata data una certa importanza ai traumi, ma su ciò esistono ancora molte incertezze.

Se il difetto trasmesso ereditariamente consista in un'anomalia dello sviluppo della nevrogia o se in una particolare labilità degli elementi nervosi funzionanti, noi non siamo in grado di decidere; il dato certo è che quasi in nessun'altra malattia del sistema nervoso si osserva con tanta squisitezza e con tanta costanza il carattere ereditario, come nella corea di Huntington, carattere che serve a differenziare questa forma dagli altri quadri morbosi decorrenti con una sintomatologia analoga. A questo riguardo è da osservare che troppo spesso il carattere ereditario è stato tenuto in poca considerazione, tanto che si è venuta facendo strada l'opinione che esso non rappresenti un elemento indispensabile nel quadro della corea di Huntington, e si è parlato indifferentemente di corea cronica progressiva o di corea di Huntington. Ma l'aver trascurato il carattere ereditario di questa forma, carattere che l'Autore che le diede il nome pose in prima linea, è stato forse una delle cause principali della disparità di reperti anatomico-patologici descritti a suo

riguardo, essendo stati messi insieme casi che non avevano fra loro una reale affinità.

Onde ne pare perfettamente giustificata l'opportunità, recentemente additata da Ranke, di sottoporre a una revisione critica il materiale finora raccolto, scegliendo da esso i casi con ereditarietà accertata, in base ai quali fissare le linee fondamentali dell'anatomia patologica della *corea di Huntington*.

Bibliografia.

- A. ALZHEIMER. Beiträge zur Kenntnis der pathologischen Neuroglia etc. «Histol. und histopath. Arbeiten über die Grosshirnrinde», vol. 3, 1910 — Ueber die anatomische Grundlage der Huntingtonschen Chorea etc. «Zeitschr. f. die ges. Neurol. und Psych.», Referate, vol. 3, 1911.
- INGLADE. Discussioni alla relazione di Saintou sulle coree croniche. 19^e Congrés des Médecins aliénistes et neurologistes. Nantes, 1909. «Revue neurologique», vol. 17, 1909.
- G. ANTON. Ueber die Bethelung der grossen basalen Ganglien bei Bewegungsstörungen und insbesondere bei Chorea. «Jahrbücher f. Psychiatrie», vol. 14, 1895.
- C. BESTA. Un caso di corea di Huntington con reperto anatomico patologico. «Rivista sperimentale di Freniatria», vol. 31, 1905.
- B. BLANCHI. Contributo alla conoscenza della emicorea sintomatica. «Annali di Neurologia», anno 27, 1909.
- M. BIELSCHOWSKY und K. BRODMANN. Zur feineren Histologie und Histopathologie der Grosshirnrinde. «Journal f. Psychol. und Neurol.», 1905.
- A. BIGNAMI e A. NAZARI. Sull'anatomia patologica della corea. «Atti del I Congresso internazionale di Patologia», Torino, 1911.
- O. BINSWANGER. Diskussionbemerkung. «Neurol. Zentralbl.», 1897.
- R. BONFIOGLI. Progressive chronic Chorea. A clinical and anatomopathological study. «Journal of mental Pathology», vol. 8, 1907.
- C. BONHOEFFER. Ein Beitrag zur Lokalisation der choreatischen Bewegungen. «Monatsschr. f. Psych. und Neurol.», vol. 1, 1897.
- C. CENI. Contributo allo studio della corea di Huntington. «La Clinica moderna», anno 12, 1906.
- CHARCOT. Leçons du mardi à la Salpêtrière, 1887-88.
- M. CLARKE. On Huntington's Chorea. «Brain», vol. 20, 1897.
- J. COLLINS. The pathology and morbid anatomy of Huntington's Chorea. «Amer. Journal of med. Science», 1898.
- H. GERSCHMANN. Eine neue Chorea Huntingtonfamilie. «Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk.», vol. 35, 1908.
- G. DADDI. Sulla corea cronica progressiva. «Rivista di Patologia nervosa e mentale», vol. 19, 1905.
- DE BUCK. Un cas de chorée chronique progressive avec autopsie. «Journal de Neurologie», vol. 17, 1904.
- A. DE CASTRO. Sur la chorée de Huntington. «Brazil-Medico», 1912.
- A. D'ORMEA. Una famiglia coreica. «La Riforma medica», vol. 20, 1904.
- G. ESPOSITO. La neuronofagia. «Il Manicomio moderno», 1902-3.
- F. C. FACKLAM. Beiträge zur Lehre vom Wesen der Huntingtonschen Chorea. «Archiv f. Psychiatrie», vol. 30, 1898.
- G. FRAGNITO. Su alcune alterazioni dell'apparato neurofibrillare delle cellule corticali nella demenza senile. «Annali di Neurologia», vol. 27, 1904 — Contributo alla casistica delle paralisi pseudo bulbari. Volume giubilare in onore di L. Bianchi. Catania, 1913.
- F. FROTSCHER. Ein Beitrag zum Krankheitsbild der Chorea chronica progressiva. «Archiv f. Psychiatrie», vol. 47, 1910.
- C. S. and FULLER, J. F. LOWELL. A case of Huntingtons Chorea. Ref. «Zeitschr. f. die ges. Neurol. und Psych.» vol. 6, 1913.
- W. GIBELICH und G. HERXHEIMER. Studien über die Neurofibrillen im Zentralnervensystem. Wiesbaden, 1907.

- C. GOLGI. Sulle alterazioni degli organi centrali nervosi in un caso di corea gesticolatoria associata ad alienazione mentale. Opera Omnia, vol. 3. Milano, 1903.
- W. R. GOWERS. A Lecture on dendrits and disease. «Lancet», 1906.
- L. GREPPIN. Ueber ein Fall von Huntingtonscher Chorea. «Archiv f. Psychiatrie», vol. 24, 1892.
- H. W. HATTIE. Corea d'Huntington. «Amer. Journal of insanity», 1909.
- HEILBRONNER. Ueber eine Art progressiver Heredität bei Huntingtonschen Chorea. «Archiv f. Psychiatrie», vol. 37, 1903.
- G. HUNTINGTON. Ueber Chorea. Traduz. tedesca di A. Steyerthal. «Archiv f. Psychiatrie», vol. 44, 1908.
- L. JACOBSON. Corea cronica degenerativa (di Huntington, ereditaria). «Trattato di anatomia patologica del sistema nervoso di Platau, Jacobson e Minor», vol. 2. Torino, 1909.
- JELGERSMA. Neue anatomische Befunde bei Paralysis agitans und bei chronischer progressiver Chorea. Ref. «Neurol. Zentralbl.», vol. 27, 1908.
- E. JENDRASSIK. Huntingtonsche Krankheit. «Handbuch der Neurologie di M. Lewandowsky», vol. 2, parte 1^a. Berlin, 1911.
- F. JOLLY. Ueber Chorea hereditaria. «Neurol. Zentralbl.», vol. 10, 1891.
- O. KAHLER und A. PICK. Ueber die Lokalisation der posthemiplegischen Bewegungsercheinungen. Vierteljahrsschrift f. prakt. Heilkunde, 1879.
- J. KALKHOF und O. RANKE. Eine neue Chorea Huntington familie. «Zeitschr. f. die ges. Neurol. und Psych.», Orig., vol. 17, 1913.
- KATTWINKEL. Ein Beitrag zur Lehre von der pathologisch-anatomischen Grundlage der Huntingtonschen Chorea. «Dents. Arch. f. klin. Medizin», vol. 68, 1900.
- P. KERAVAL et G. RAVIART. Observation de chorée chronique héréditaire d'Huntington. «Archives de Neurologie», vol. 58, 1900.
- KLEIST. Anatomische Befunde bei der Huntingtonschen Chorea. 18. Versammlung Mitteldentscher Psychiatren und Neurologen. Halle, 1912. Ref. «Zeitschr. f. die ges. Neurol. und Psych.», vol. 6, 1913.
- O. KÜLPIN. Zur pathologischen Anatomie der Huntingtonschen Chorea. «Journal f. Psychol. und Neurol.», vol. 12, 1908.
- P. KRONTHAL und S. KALISCHER. Weiterer Beitrag zur Lehre von der pathologisch-anatomischen Grundlage der chronischen progressiven Chorea (hereditaria). «Virchow's Archiv», vol. 139, 1895.
- F. LANGE. Ueber Chorea chronica progressiva. «Berlin. klin. Wochenschrift», 1906.
- M. LANNOIS et J. PAYOT. Deux cas de chorée héréditaire. «Revue de Médecine», 1898. The nature of the histological lesion in Huntington's Chorea. «The Neurograph.», vol. 1, 1908.
- LANNOIS, PAYOT et MOUSSET. Contribution à l'anatomie pathologique de la chorée héréditaire. «Revue neurologique», vol. 9, 1901.
- LIERPMANN. Discussione alla comunicazione di Kleist. 18. Vers. mitteldents. Psych. u. Neurol. Halle, 1912.
- P. MARIE et J. LHERMITTE. Les lésions de la chorée de Huntington. Étude anatomique et histologique de deux cas. «Revue neurologique», vol. 20, 1912.
- M. S. MARGULIS. Beiträge zur Lehre der Chorea chronica progressiva. «Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilkunde», vol. 4, 1914.
- G. MARINESCO. La cellule nerveuse. Paris, 1909.
- G. MODENA. Su di un caso di corea di Huntington. «Annuario del Manicomio provinciale di Ancona», anno 3, 1905.
- C. v. MONAKOW. Gehirnpathologie, pag. 538. Wien, 1905.
- A. MUMORZEFF. Zwei Fälle von chronischer progressiver Chorea. «Revue f. Psychiatrie, Neurologie und experim. Psychologie», 1911.
- E. NIESSL v. MEYENDORFF. Hirnpathologische Ergebnisse bei Chorea chronica etc. «Archiv f. Psychiatrie», vol. 41, 1913.
- H. OPPENHEIM, and H. H. FOPPE. Zur pathologischen Anatomie der Chorea chronica progressiva hereditaria. «Archiv f. Psychiatrie», vol. 25, 1893.
- W. OSLER. Remarks on the varieties of chronic chorea, and a report upon two families of the hereditary form, one with autopsy. «Journal of nerv. and ment. diseases», vol. 18, 1893.
- J. H. F. PFEIFFER. A contribution to the pathology of chronic progressive chorea. «Brain», vol. 35, 1913.

- RAECKE. Beitrag zur pathologischen Anatomie der Huntington'schen Chorea chronica progressiva hereditaria. « Archiv f. Psychiatrie », vol. 46, 1910.
- O. RANCKE. Ueber feinste glasse (spongio-plasmatische) Strukturen etc. « Zeitschr. f. d. ges. Neurol. und Psych. », vol. 7, Orig., 1911.
- RISPAL. Des lésions histologiques du système nerveux central dans la chorée chronique héréditaire. 10^e Congrès des Médecins aliénistes et neurologistes. Marseille, 1899. « Revue neurologique », vol. 7, 1899.
- ROQUE, CHALIER et MAZEL. Chorée de Huntington. Soc. méd. des Hôpît. de Lyon, 1912 « Revue neurologique », vol. 21, 1913.
- C. ROSSI. Contributo clinico-anatomico alla casistica della corea di Huntington. « Rivista sperimentale di Freniatria », vol. 30, 1904.
- P. SAINTON. Les chorées chroniques. Rapport au 10^e Congrès des Médecins aliénistes et neurologistes. Nantes, 1909. « Revue neurologique », vol. 22, 1909.
- E. STIER. Zur pathologischen Anatomie der Huntington'schen Chorea. « Archiv f. Psychiatrie », vol. 37, 1903.
- H. STRUBE. Zur Kasuistik der Chorea chronica progressiva (Huntington'sche, degenerative Chorea). Inaug. Diss. Kiel, 1908.
- A. V. STRUMPELL. Zur Kasuistik der chronischen Huntington'schen Chorea. « Neurograph. », vol. 1, 1908.
- T. SYMCHOWICZ. Histologische Studien über die senile Dement. « Histol. und histopath. Arbeiten über die Grosshirnrinde », vol. 4, 1911.
- WEIDENHAMMER. Zur pathologischen Anatomie der Huntington'schen Chorea. « Neurol. Zentralblatt », 1901.
- WESTPHAL. « Deutsch. med. Wochenschrift. », 1902.

Spiegazione delle figure.

- FIG. 1. - Circonvoluzione frontale ascendente sinistra: strato delle piccole piramidali. Le cellule nervose appaiono notevolmente diminuite di numero; gli elementi residui sono in parte circondati da nuclei nevroglici. Colorazione con la tionina secondo Nissl. Koristka, Ob. 6, Oc. 2.
- FIG. 2. - Lo stesso preparato della figura precedente. Strato delle grandi piramidali. Forte proliferazione di nuclei nevroglici intorno alle cellule nervose per la maggior parte gravemente alterate. Ingrandimento come sopra.
- FIG. 3. - Circonvoluzione frontale ascendente sinistra. Cellule sclerotiche dello strato delle piccole piramidali. La rete neurofibrillare intercellulare è quasi completamente scomparsa. Metodo di Bielschowsky. Ingrandimento come sopra.
- FIG. 4. - Lo stesso preparato della figura precedente. Nel centro del campo si vede una piramide gigante d'aspetto normale. Ingrandimento come sopra.
- FIG. 5. - Seconda circonvoluzione frontale sinistra. La maggior parte degli elementi raffigurati sono cellule ameboidi; altri in molto minor numero sono astrociti. Metodo IV di Alzheimer. Ob. 4, Oc. 2.
- FIG. 6. - Lo stesso preparato della figura precedente. Gruppo di grosse cellule ameboidi fornite di prolungamenti. Koristka, Ob. apocr. a secco 3 mm., Oc. comp. 4.
- FIG. 7. - Putamen sinistro. Fortissimo aumento di nuclei nevroglici: nel campo microscopico, poche cellule nervose mal riconoscibili. Colorazione con la tionina. Koristka, Ob. 4, Oc. 2.
- FIG. 8. - Talamo ottico sinistro. Cellule nervose relativamente ben conservate. I nuclei nevroglici non appaiono aumentati in maniera evidente. Colorazione e ingrandimento come sopra.

1370849 P

Q 2480781



